

1
534 Rec'd PCT/PTU 18 SEP 2000

5

MEDIKAMENT ZUR PROPHYLAXE UND/ODER BEHANDLUNG DES MAMMACKARZINOMS ENTHALTEND
EINEN STEROIDALEN AROMATASEINHIBITOR

10

Die Erfindung betrifft ein Medikament zur Prophylaxe (Primär- und Sekundärprophylaxe) und/oder Behandlung des Mammakarzinoms.

15

Das Mammakarzinom (Brustkrebs) ist bei Frauen die häufigste maligne Erkrankung. In Deutschland macht der Brustkrebs etwa 20% aller Krebsfälle bei Frauen aus, die Inzidenz liegt derzeit bei über 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die heute angewendete adjuvante Krebstherapie führt zwar zu einer Steigerung der Überlebensrate, auch kann Brustkrebsscreening und frühe chirurgische Behandlung die Mortalität um über 30% senken. Da jedoch die Anzahl der Neuerkrankungen ständig zunimmt, bleibt die Todesrate gemessen an der Gesamtbevölkerung gleich oder steigt. Die Zahl der Neuerkrankungen lässt sich bisher kaum beeinflussen, da zuwenig über auslösende Faktoren bekannt ist.

20

25

Bei etwa der Hälfte aller Mammakarzinome finden sich Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren im Zytoplasma. Solche Mammakarzinome benötigen für die Proliferation ihrer Zellen Östrogen. Östrogene wirken durch Bindung an spezifische intrazelluläre (zytoplasmatische) Rezeptoren von östrogenempfindlichen Zellen, in die sie passiv durch Diffusion aus dem Plasma eingeschleust werden. Die Bindung verändert die Konfiguration des Rezeptorproteins. Der Rezeptor-Hormon-Komplex steuert sowohl die Transkription als auch die Expression spezifischer Gene, die dadurch bewirkte Synthese von wachstumsfördernden und/oder wachstumshemmenden Faktoren wirkt letztlich auf das Zellwachstum ein.

30

35

This Page Blank (uspto)

Durch Entzug von Östrogenen kann eine Rückbildung östrogenabhängiger Tumoren bewirkt werden. Bei prämenopausalen Frauen sind die Ovarien Hauptquelle von Östrogenen. Deren chirurgische Entfernung wird daher bereits seit 1896 bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium (Metastasenbildung) als sogenannte chirurgische Hormontherapie durchgeführt.

Bei postmenopausalen Frauen ist die Umwandlung adrenaler Androgene, vor allem Androstendion und Testosteron, zu Östron und Östradiol die Hauptöstrogenquelle. Die Umwandlung zu Östrogenen findet im Muskel- und Fettgewebe statt.

In der klinischen Praxis werden seit über zwanzig Jahren sowohl frühe als auch fortgeschrittene Stadien des Mammakarzinoms mit Tamoxifen oder dessen Derivaten (insbesondere Tamoxifencitrat) behandelt. Tamoxifen belegt die im Zytoplasma der Krebszellen vorhandenen Östrogenrezeptoren und bewirkt so eine kompetitive Verdrängung von Östrogenen. Der aus Tamoxifen und dem Östrogenrezeptor gebildete Komplex verhindert die ansonsten von einem Komplex aus Östrogenen und dem Rezeptor bewirkte Transkription und Expression der das Zellwachstum fördernden Gene.

Bei in vitro-Versuchen ist nachgewiesen worden, daß Tamoxifen auch auf Zelllinien wachstumshemmend und unter Umständen sogar zytostatisch wirkt, die über keine Östrogenrezeptoren verfügen. Tamoxifen hemmt die Proteinkinase C und blockiert die Aktivierung von Calmodulin. Es steigert die Aktivität der Killerzellen und hemmt Suppressor T-Lymphozyten.

Insbesondere nach längerer Behandlung kann Tamoxifen auf eine nicht näher bekannte Art und Weise auf Krebszellen auch wie Östrogene wirken und deren Wachstum fördern. Eine länger andauernde Tamoxifen-Behandlung kann daher u.U. zu einem Tumorwachstum führen. Sie führt zudem zu einem um den Faktor 3 bis 5 erhöhten Risiko, an Krebs der Gebärmutterhaut zu erkranken. Angesichts des klinischen Nutzens der Tamoxifen-

This Page Blank (uspto)

Therapie nimmt man dieses Risiko bei Brustkrebspatientinnen in Kauf.

Bekannt ist ferner die systemische Behandlung von Mammakarzinomen mit Aromataseinhibitoren, insbesondere 4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (INN Formestan). Die Aromatase ist ein komplexes Enzymsystem, das die Umwandlung adreneraler Androgene zu Östron und Östradiol katalysiert.

Formestan ist ein Derivat des physiologischen Steroidhormons Androstendion und bindet kompetitiv zu anderen Substraten an Aromatase. Es schädigt während der Katalyse das Enzymmolekül irreversibel. Die systemische Behandlung mit Formestan wird ebenfalls als antiöstrogene Brustkrebstherapie angewandt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Medikament der eingangs genannten Art zu schaffen, das für eine Behandlung und insbesondere auch Prophylaxe des Mammakarzinoms geeignet ist.

Die Erfindung löst diese Aufgabe dadurch, daß ein steroidaler Aromataseinhibitor zu einem für die topische Applikation vorgesehenen Medikament formuliert wird. Die Verwendung von Antigestagenen als zusätzlicher Bestandteil des Medikaments ist im Rahmen der Erfindung ausgeschlossen.

Zunächst seien einige im Rahmen der Erfindung verwendete Begriffe erläutert.

Erfindungsgemäß werden steroidale Aromataseinhibitoren als die Bildung von Östrogenen inhibierende Substanzen verwendet. Diese inhibieren die Östrogenbiosynthese aus den androgenen Vorstufen, bspw. die enzymatische Umwandlung von Androstendion zu Östron oder von Testosteron zu Östradiol. Da die beiden genannten Syntheseschritte durch das Enzymsystem der Aromatase (converting enzyme) vermittelt werden, werden Aromataseinhibitoren im Rahmen der Erfindung verwendet. Bevorzugt sind Inhibitoren, die an die Aromatase binden und diese irreversi-

This Page Blank (uspto)

bei schädigen. Nach der topischen Applikation penetrieren sie durch die Haut und reichern sich im Fettgewebe an.

Das erfindungsgemäße Medikament ist für die topische Applikation vorgesehen. Das Medikament wird lokal auf die Haut aufgetragen, der vorzugsweise stark lipophile Wirkstoff wird transdermal resorbiert und somit lokal an den vorgesehenen Wirkort gebracht. Der Wirkstoff reichert sich im periduktalen Fettgewebe an. Bei einer Langfristbehandlung wird die Fettmasse der behandelten Brust deutlich reduziert. Diese Reduktion vermindert die Menge der Östrogenbildnerzellen mit Östrogenbildner-Kompetenz. Die Lipophilie und Hydrophobie des Wirkstoffs hat zur Folge, daß sich der Wirkstoff ausschließlich lokal im Fettgewebe anreichert und keine systemische Wirkung entfalten kann. Unter Östrogenen sind alle weiblichen Sexualhormone mit einer Wirkung vergleichbar bspw. der von Östron und Östradiol zu verstehen.

Bei der aus dem Stand der Technik bekannten Anwendung von Aromataseinhibitoren wie Formestan ist vorgesehen, diese über den Blutkreislauf zum Wirkort zu transportieren. Man strebt hohe Serumkonzentrationen des Aromataseinhibitors an, die neben der gewünschten Wirkung im Tumor zu systemischen Nebenwirkungen führen können. Angesicht der Schwere der Krankheit werden solche Nebenwirkungen in der Akuttherapie im Hinblick auf den gewünschten Erfolg in Kauf genommen. Dies kommt jedoch nicht in Betracht im Fall einer vorbeugenden Behandlung gegen eine noch nicht bestehende bzw. eindeutig nachgewiesene Erkrankung.

Erfindungsgemäß ist hingegen vorgesehen, das Medikament topisch unmittelbar am oder in der Nähe des vorgesehenen Wirkortes zu applizieren. Anders als im Stand der Technik wird kein Transport über den Blutkreislauf an dem vorgesehenen Wirkort angestrebt. Erfindungsgemäß wird erreicht, daß ein hinreichender Wirkstoffspiegel im Risikogewebe (bei der Prophylaxe) bzw. im erkrankten Gewebe (bei der Therapie) lokal entsteht, ohne daß eine nennenswerte Resorption des Wirk-

This Page Blank (uspto)

stoff s in dem Blutkreislaufs stattfindet. Der Kern der Erfindung liegt also nicht nur in der topischen Applikation an sich, sondern in der lokalen topischen Applikation dergestalt, daß der Wirkstoff sich unmittelbar und nicht über den Umweg des Blutkreislauf im Risikogewebe und/oder erkrankten Gewebe anreichert.

Wenn auch metastasierende Karzinome behandelt und/oder gegen diese vorgebeugt werden soll, kann das erfindungsgemäße Medikament topisch in einer solchen Menge am vorgesehenen Wirkort appliziert werden, daß zusätzlich eine nennenswerte Resorption in dem Blutkreislauf stattfindet und sich somit ein Serumspiegel aufbaut, der den Wirkstoff auch zu Metastasen transportiert. Auch bei dieser Anwendung erfolgt primär eine lokale Resorption am oder in der Nähe des vorgesehenen Hauptwirkortes.

Das Medikament kann zur Behandlung des Mammakarzinoms dienen. Diese Behandlung kann nach einer chirurgischen Primärversorgung und ggf. entsprechender adjuvanter Therapie die bisher übliche systemische antiöstrogene Therapie ersetzen und/oder ergänzen.

Ein wichtiger Vorteil der Erfindung ist die Möglichkeit, das Medikament auch für die Brustkrebsprophylaxe einzusetzen. Eine besonders vorteilhafte Einsatzmöglichkeit ist die sogenannte Sekundärprophylaxe. Bei Patientinnen, bei denen bereits ein Mammakarzinom vorliegt, besteht ein besonders hohes Risiko für ein weiteres Karzinom in der kontralateralen Brust. Die kontralaterale Brust kann dann mit dem erfindungsgemäßen Medikament prophylaktisch behandelt werden. Ebenfalls möglich ist eine sekundärprophylaktische Behandlung der erkrankten Brust zur Vermeidung lokaler Rezidive.

Bei sogenannten Hochrisikofrauen kann eine Primärprophylaxe vorgenommen werden. Als Auswahlkriterien für eine solche Hochrisikogruppe können bspw. die Tatsachen dienen, daß mindestens eine Verwandte ersten Grades mütterlicherseits entwe-

This Page Blank (uspto)

der vor dem 45. Lebensjahr oder beidseitig an Brustkrebs erkrankt ist, oder daß mütterlicherseits mindestens eine Verwandte ersten Grades und eine zusätzliche Verwandte an Brustkrebs erkrankt sind. Da die erfindungsgemäße lokale Applikation mögliche systemische Nebenwirkungen des Wirkstoffes aufgrund dessen Hydrophobie praktisch vollständig vermeidet, kann die Indikation zur Primärprophylaxe relativ großzügig bereits bei Vorliegen von Gewebe mit verhältnismäßig geringem oder mittlerem Risiko (bspw. Histologischer Befund Prechtel II oder III) gestellt werden. Mit der Prophylaxe kann begonnen werden, auch wenn die herkömmliche Frühdiagnostik (Palpationsbefund) noch negativ ist. Denn diese übliche Frühdiagnostik ist unzureichend und erkennt ein Mammakarzinom in der Regel erst dann wenn bereits eine kaum noch curable systemische Erkrankung vorliegt.

Das erfindungsgemäße Medikament wird vorzugsweise über einen längeren Zeitraum (bei Bedarf bis lebenslang) lokal und topisch appliziert, die Applikation erfolgt bspw. ein- bis zweimal pro Tag.

Die Wirksubstanzen werden aus der Gruppe der (bevorzugt lipidlöslichen) steroidalen Aromataseinhibitoren ausgewählt. Diese lipidlöslichen Substanzen dringen bei topischer Applikation in das Fettgewebe ein und behindern lokal die de-novo-Bildung von Östrogenen aus den Östrogenvorstufen.

Verwendbar sind bspw. steroidale Aromataseinhibitoren wie 4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan), 6-Methylenandrostra-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan), 10-(2-Propynyl)ester-4-en-3,17-dion (MDL 18962) und 7- α -substituierte Androstendionederivate.

Bei den in Klammern genannten Bezeichnungen handelt es sich um die INN (International nonproprietary names). Zur Terminologie und Struktur der genannten Substanzen wird gleichfalls auf die Rote Liste sowie Römpf Chemielexikon verwiesen.

This Page Blank (uspto)

- Die genannten Substanzen sind bisher nur für die systemische Therapie von Brustkrebs verwendet worden. Erfindungsgemäß wird dagegen der Wirkstoff durch lokale Applikation an den vorgesehenen Wirkort gebracht. Bei der Verwendung von Aromataseinhibitoren erreicht die Erfindung eine Verminderung der Aromataseaktivität im Fettgewebe der Brust, also genau an der Stelle, an der ein Tumor entstehen oder wachsen kann. Bei längerfristiger Anwendung wird die Fettmasse der Brust und damit die Menge an möglichem Risikogewebe reduziert. Da Mammakarzinome häufig in oberen Brustquadranten erhöhter Aromataseaktivität entstehen, ist dort erfindungsgemäß eine besonders wirkungsvolle Prophylaxe möglich.
- 15 Die erfindungsgemäße Verwendung von Aromataseinhibitoren kann prophylaktisch oder therapeutisch auch gegen solche Tumore der Mamma eingesetzt werden, die selbst in der Lage sind, Östrogen für autokrine/parakrine Stimulation zu produzieren. Eine Senkung der Östrogenkonzentration im Plasma wirkt sich auf solche Tumoren kaum aus, die erfindungsgemäß zu erzielende Verminderung der intratumoralen Aromatasekonzentration aufgrund der Verwendung zellgängiger Inhibitoren kann jedoch solche Tumore beeinflussen.
- 20 25 Da die erfindungsgemäß zugeführten Wirkstoffe aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit im Fettgewebe der Brust lokalisiert bleiben und dort ihre vorgesehene Wirkung entfalten, scheiden die durch eine systemische Applikation induzierten Nebenwirkungen aus. Diese Verminderung bzw. Ausschaltung von Nebenwirkungen erlaubt eine wesentlich breitere prophylaktische Anwendung. Das erfindungsgemäß Medikament kann von Patientinnen selbst appliziert werden, häufige Arztbesuche zu diesem Zweck sind nicht erforderlich.
- 30 35 Bevorzugt enthält ein erfindungsgemäß formuliertes Medikament Formestan.

Formestanderivate wie bspw. acetyliertes Formestan (bspw.

This Page Blank (uspto)

4-O-Acetylandrost-4-en-3,17-dion) sind ebenfalls bevorzugt verwendbar. Die Acetylierung des Formestans erhöht dessen Hydrophilie und damit Hautgängigkeit (skin penetration) wesentlich. Da die Acetylgruppe nach dem Durchtritt durch die Haut unter den im subkutanen Bereich herrschenden Bedingungen abhydrolysiert wird, entsteht *in situ* wieder der eigentliche Wirkstoff Formestan. Bei der Verwendung eines solchen acetylierten Formestans appliziert man somit eine besser durch die Haut tretende Vorstufe des eigentlichen Wirkstoffs, die Erfinder haben erkannt, daß aus dieser Vorstufe der eigentliche Wirkstoff subkutan *in situ* entsteht.

Die erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe sind in der Regel lipidlöslich und eignen sich gut für eine topische Applikation. Wie oben bereits beschrieben, vermeidet die Anreicherung im Fettgewebe der Brust systemische Nebenwirkungen. Zur Verbesserung der Hautgängigkeit können dem erfindungsgemäßen Medikament im Stand der Technik bekannte Stoffe hinzugefügt werden, die diese fördern, bspw. Hyaluronide oder DMSO (Dimethylsulfoxid).

Das Medikament ist vorzugsweise als Salbe, Creme, Gel, Emulsion oder Lotion formuliert. Eine Formulierung als Puder oder Öl ist ebenfalls denkbar. Formulierungsgrundlagen sind dem Fachmann aus der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie geläufig und brauchen hier nicht näher erläutert zu werden. Verwendbar sind bspw. pflanzliche Öle und Fette wie Mandelöl, Erdnußöl, Olivenöl, Pfirsichkernöl, Rizinus- bzw. Castoröl, Pflanzenextrakte, etherische Öle; ferner pflanzliche Wachse sowie synthetische und tierische Öle, Fette oder Wachse; Leцитin, Lanolinalkohole, Karotin, Duftstoffe, ein- oder mehrwertige Alkohole, Harnstoff, Konservierungs- und Farbstoffe usw. Bevorzugt ist eine Formulierung als Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion.

35

Der Wirkstoffgehalt des Medikaments (der Gehalt an die Bildung von Östrogenen inhibierenden Substanzen) kann zwischen 0,0001 und 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,6 und 10 Gew.-%, weiter

This Page Blank (uspto)

vorzugsweise 1 und 5 Gew.-% liegen. Ein üblicher Bereich ist 0,6 bis 2 Gew.-%.

Sofern Stoffe zur Förderung der Hautgängigkeit Resorption beigemischt werden, kann deren Gehalt bei der Verwendung von Hyaluronidasen bspw. zwischen 0,01 und 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 und 0,2 Gew.-% liegen; im Fall der Verwendung von DMSO zwischen 1 und 25 Gew.-%, vorzugsweise 5 und 10 Gew.-%.

Ausführungsformen der Erfindung werden nachfolgend beschrieben. In der Zeichnung zeigen:

Fig. 1 den zytologischen Befund eines Fettzell-Aspirats vor erfindungsgemäßer Anwendung des Medikaments,

Fig. 2 den entsprechenden Befund nach täglicher Anwendung über 3 Monate.

Beispiel 1

Die folgenden Bestandteile wurden zu einer Creme vermischt:

Harnstoff	10 g
Titanoxid	15 g
Rohvaseline	20 g
Isopropylpalmitat	10 g
gehärtetes Erdnußöl	10 g
Tween 80	5 g
Formestan	1 g
mit gereinigtem Wasser aufgefüllt auf	100 g

Beispiel 2

Ein Gel wurde aus folgenden Bestandteilen hergestellt:

Ethanol 90%	7,0 g
Carbopol ^R 934 P	7,0 g
Triethanolamin	2 g

This Page Blank (uspto)

Polysorbat 80	5,0 g
Glycerol	3,0 g
Formestan	0,75 g
gereinigtes Wasser auf	100 g

5

Beispiel 3

Eine Creme wurde aus folgenden Bestandteilen hergestellt:

10	Propylenglykol	25,0 g
	Isopropylmyristat	6,0 g
	Sorbitanmonostearat	1,0 g
	Polysorbat 80	2,0 g
	Cetylstearylalkohol	6,0 g
15	Stearylalkohol	2,0 g
	Glycerolmonostearat	1,0 g
	Hyaluronsäure	0,1 g
	Formestan	1,5 g
	gereinigtes Wasser auf	100 g

20

Beispiel 4

Eine Creme wurde aus den nachfolgenden Bestandteilen hergestellt. Die Bestandteile sind bei diesem Beispiel mit ihren
25 INCI-Namen angegeben.

INCI	
Ceteareth-25	3,0 g
PEG-4-Polyglyceryl-2-Stearate	2,0 g
Cetearyl Alcohol	4,9 g
Petrolatum	10,0 g
Paraffinum Perliquidum	3,0 g
Sodium Carbomer 400	0,14 g
Lactic Acid	0,02 g
Paraffinum Perliquidum	2,0 g
Phenoxyethanol, Dehydroacetic	
Acid, Benzoic Acid	0,4 g
Parfum	0,08 g

This Page Blank (uspto)

Formestan	1,5 g
aufgefüllt mit Wasser auf	100 g

Die in der Formulierung genannte Mischung aus Phenoxyethanol, Dehydroessigsäure und Benzoësäure ist von der Firma Schülke & Mayr unter dem Namen Euxyl® K702 erhältlich.

5

Beispiel 5

Eine Creme wurde aus den nachfolgenden Bestandteilen hergestellt, die mit ihren INCI-Namen angegeben sind.

10

INCI

Ceteareth-25	3,0 g
PEG-4-Polyglyceryl-2-Stearate	2,0 g
Cetearyl Alcohol	4,9 g
Petrolatum	10,0 g
Paraffinum Perliquidum	3,0 g
Sodium Carbomer 400	0,14 g
Lactic Acid	0,02 g
Paraffinum Perliquidum	2,0 g
Phenoxyethanol, Dehydroacetic Acid, Benzoic Acid	0,4 g
Parfum	0,08 g
4-Acetylrost-4-en-3,17-dion (acetyliertes Formestan)	1,5 g
aufgefüllt mit Wasser auf	100 g

Beispiel 6

Ein klinischer Test der Rezeptur gemäß Beispiel 1 wurde durchgeführt. Bei der 25jährigen Probandin lagen die Befunde übergroße Brüste sowie eine mittelgradige Mastopathie vor.

Ein Feinnadel-Aspirat des Fettgewebes (0,6 mm Punktionskanüle, Fixation in absolutem Ethanol, Färbung: May-Grünwald-Giemsa) wurde entnommen (Fig.1). Man erkennt aufgeblähnte

This Page Blank (uspto)

Fettzellen und exzentrische Zellkerne durch hohen Östro-
geneinfluß.

Die Probandin applizierte anschließend die Creme gemäß Bei-
spiel 1 zweimal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten.
5 Fig. 2 zeigt das Fettgewebe-Aspirat nach dieser Anwendung. Man
erkennt eine durch die Aromatasehemmung bewirkte Volumenre-
duktion des Fettgewebes ("geschrumpfte" Fettzellen in regel-
mäßiger Anordnung) sowie eine Bindegewebsvermehrung. Der Be-
fund ergab eine Verminderung des Risikogewebes um ca. 50% so-
10 wie eine deutliche Straffung von Bindegewebe und Haut.

This Page Blank (uspto)

13
Patentansprüche

1. Verwendung eines steroidalen Aromataseinhibitors zur Herstellung eines für die topische Applikation formulierten Medikaments zur Prophylaxe und/oder Behandlung des Mammakarzinoms, wobei das Medikament keine Antigestagene enthält.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament Formestan (4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion) enthält und/oder ein pharmakologisch wirksames Formestanderivat enthält.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament 4-O-Acetylandrost-4-en-3,17-dion enthält.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament zusätzlich Stoffe zur Förderung der Hautgängigkeit enthält.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament DMSO enthält.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament als Salbe, Creme, Gel, Emulsion oder Lotion formuliert ist.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt 0,0001-20 Gew.-%, vorzugsweise 0,6-10 Gew.-%, weiter vorzugsweise 1-5 Gew.-% beträgt.

25

This Page Blank (uspto)

4/4

Fig. 1

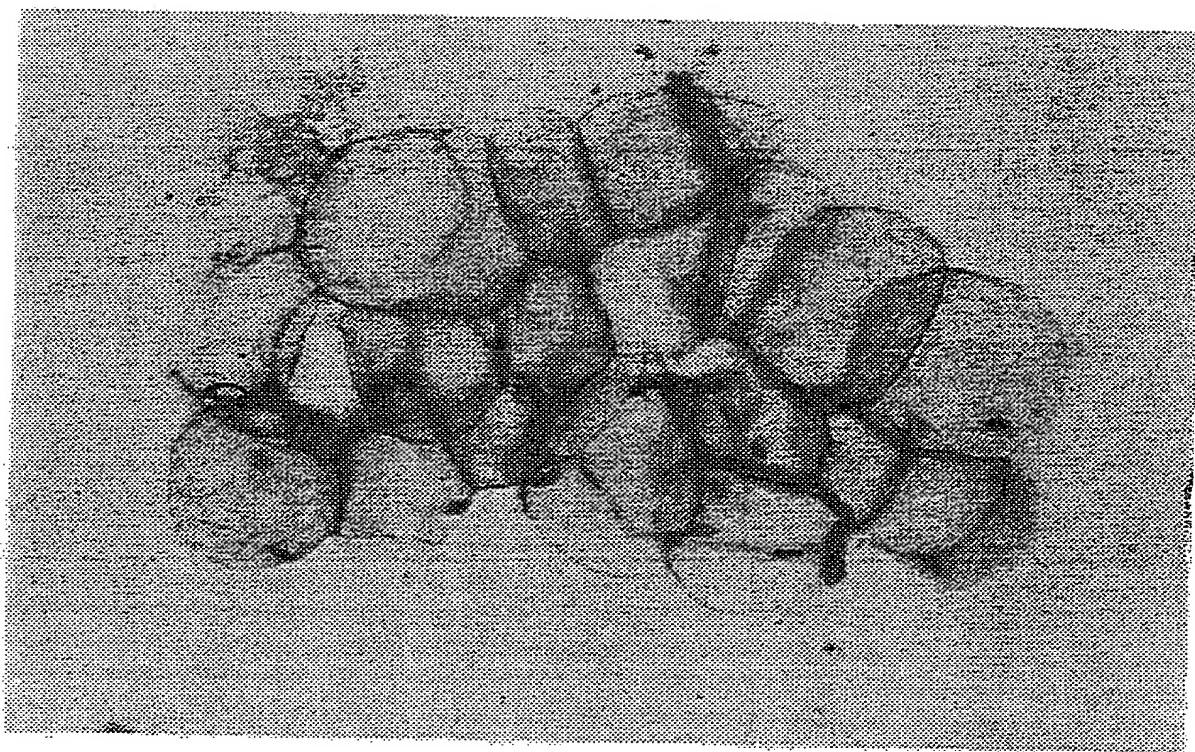
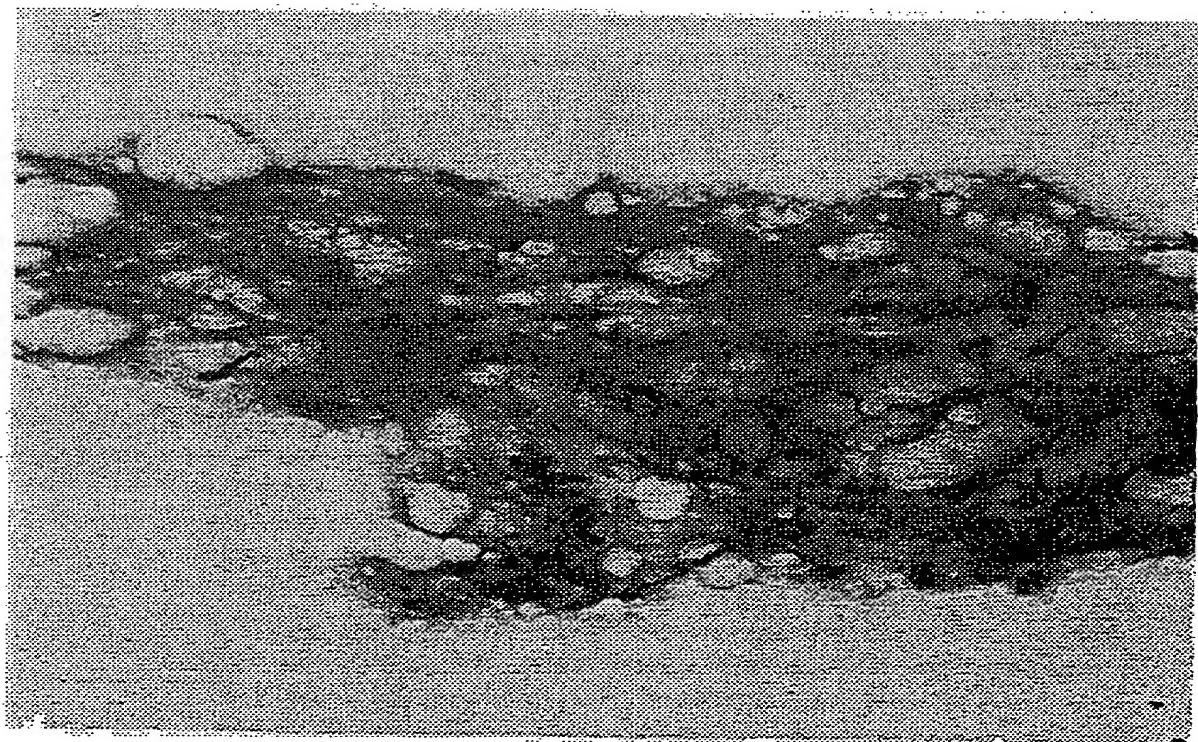


Fig. 2



This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/EP 99/01374

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 85 03228 A (P. MAUVAIS-JARVIS) 1 August 1985 see claims ---	1-7
Y	WO 96 08231 A (UNIV SHEFFIELD) 21 March 1996. see claims ---	1-7
Y	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B H). 9 October 1997 see page 6, line 18 - page 7, line 4 ---	1-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 1999

Date of mailing of the international search report

14/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/EP 99/01374

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 25548 A (GLAXO GROUP LTD ;CHERRY PETER CLIVE (GB); FOXTON MICHAEL WALTER (G) 23 December 1993 see page 1, paragraph 1 see page 4, last paragraph see page 7, line 3 see page 27; claims 1,15 -----	1-7
Y	WO 92 10482 A (SCHERING AG) 25 June 1992 see page 9, paragraph 1; claims see page 5, paragraph 1 -----	1-7
Y	EP 0 310 542 A (SCHERING AG) 5 April 1989 see page 3, line 45-48; claims; table 1 -----	1-7
Y	BRODIE A M: "Inactivation of aromatase in vitro by 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione and 4-acetoxy-4-androstene-3,17-dione and sustained effects in vivo" STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE. FILE MEDLINE, AN=82154103, XP002104191 see abstract & STEROIDS, (1981 DEC) 38 (6) 693-702. , -----	1-7
Y	BRODIE A M: "Overview of recent development of aromatase inhibitors." STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE. FILE MEDLINE, AN=82208293 , XP002104192 see abstract & CANCER RESEARCH, (1982 AUG) 42 (8 SUPPL) 3312S-3314S, -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 99/01374

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 8503228	A 01-08-1985	FR 2558373 A AT 73334 T DE 3485581 A DK 420385 A, B, EP 0151326 A EP 0169214 A JP 6067826 B JP 61500914 T US 4919937 A		26-07-1985 15-03-1992 16-04-1992 17-09-1985 14-08-1985 29-01-1986 31-08-1994 08-05-1986 24-04-1990
WO 9608231	A 21-03-1996	AU 3525395 A CA 2200085 A EP 0777458 A GB 2295088 A, B JP 10508828 T NZ 292940 A		29-03-1996 21-03-1996 11-06-1997 22-05-1996 02-09-1998 23-12-1998
WO 9736570	A 09-10-1997	AU 1793397 A EP 0907351 A		22-10-1997 14-04-1999
WO 9325548	A 23-12-1993	AU 675950 B AU 4326093 A CA 2138392 A CN 1089264 A CZ 9403194 A EP 0574992 A EP 0646114 A FI 945907 A HU 72311 A JP 7507782 T MX 9303574 A NO 944888 A NZ 253135 A US 5578630 A		27-02-1997 04-01-1994 23-12-1993 13-07-1994 18-10-1995 22-12-1993 05-04-1995 15-12-1994 29-04-1996 31-08-1995 31-01-1994 16-02-1995 29-01-1997 26-11-1996
WO 9210482	A 25-06-1992	DE 4039559 A AU 660296 B AU 9045491 A CA 2097824 A CN 1064863 A CS 9103696 A EP 0550697 A FI 932572 A FI 970167 A IL 100274 A JP 6503818 T NO 304428 B PT 99714 A US 5344834 A		11-06-1992 22-06-1995 08-07-1992 08-06-1992 30-09-1992 17-06-1992 14-07-1993 04-06-1993 15-01-1997 04-08-1996 28-04-1994 14-12-1998 30-10-1992 06-09-1994
EP 0310542	A 05-04-1989	DE 3733478 A AT 83149 T AT 106730 T AU 2332188 A AU 2332288 A CA 1330039 A CA 1329126 A DE 3850026 D		13-04-1989 15-12-1992 15-06-1994 20-04-1989 08-06-1989 07-06-1994 03-05-1994 06-07-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/EP 99/01374

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0310542 A		DE 3876582 A	21-01-1993
		DK 550088 A	02-04-1989
		DK 550188 A	02-04-1989
		EP 0310541 A	05-04-1989
		ES 2053795 T	01-08-1994
		ES 2055745 T	01-09-1994
		GR 3007225 T	30-07-1993
		IE 65165 B	04-10-1995
		IE 66335 B	27-12-1995
		JP 1106823 A	24-04-1989
		JP 2620333 B	11-06-1997
		JP 1106822 A	24-04-1989
		JP 2656958 B	24-09-1997
		PH 26774 A	28-09-1992
		US 5733902 A	31-03-1998
		US 4888331 A	19-12-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Bemerkungen des Aktenzeichen

PCT/EP 99/01374

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 85 03228 A (P. MAUVAIS-JARVIS) 1. August 1985 siehe Ansprüche	1-7
Y	WO 96 08231 A (UNIV SHEFFIELD) 21. März 1996 siehe Ansprüche	1-7
Y	WO 97 36570 A (S W PATENTVERWERTUNGS GES M B H) 9. Oktober 1997 siehe Seite 6, Zeile 18 - Seite 7, Zeile 4	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. Mai 1999

14/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

INTERNATIONALER FORSCHENBERICHT

als Aktenzeichen

PCT/EP 99/01374

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Sezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 93 25548 A (GLAXO GROUP LTD ;CHERRY PETER CLIVE (GB); FOXTON MICHAEL WALTER (G) 23. Dezember 1993 siehe Seite 1, Absatz 1 siehe Seite 4, letzter Absatz siehe Seite 7, Zeile 3 siehe Seite 27; Ansprüche 1,15 ---	1-7
Y	WO 92 10482 A (SCHERING AG) 25. Juni 1992 siehe Seite 9, Absatz 1; Ansprüche siehe Seite 5, Absatz 1 ---	1-7
Y	EP 0 310 542 A (SCHERING AG) 5. April 1989 siehe Seite 3, Zeile 45-48; Ansprüche; Tabelle 1 ---	1-7
Y	BRODIE A M: "Inactivation of aromatase in vitro by 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione and 4-acetoxy-4-androstene-3,17-dione and sustained effects in vivo" STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE. FILE MEDLINE, AN=82154103, XP002104191 siehe Zusammenfassung & STEROIDS, (1981 DEC) 38 (6) 693-702. , ---	1-7
Y	BRODIE A M: "Overview of recent development of aromatase inhibitors." STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE. FILE MEDLINE, AN=82208293 , XP002104192 siehe Zusammenfassung & CANCER RESEARCH, (1982 AUG) 42 (8 SUPPL) 3312S-3314S, -----	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ies Aktenzeichen

PCT/EP 99/01374

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 8503228	A 01-08-1985	FR AT DE DK EP EP JP JP US	2558373 A 73334 T 3485581 A 420385 A, B, 0151326 A 0169214 A 6067826 B 61500914 T 4919937 A	26-07-1985 15-03-1992 16-04-1992 17-09-1985 14-08-1985 29-01-1986 31-08-1994 08-05-1986 24-04-1990
WO 9608231	A 21-03-1996	AU CA EP GB JP NZ	3525395 A 2200085 A 0777458 A 2295088 A, B 10508828 T 292940 A	29-03-1996 21-03-1996 11-06-1997 22-05-1996 02-09-1998 23-12-1998
WO 9736570	A 09-10-1997	AU EP	1793397 A 0907351 A	22-10-1997 14-04-1999
WO 9325548	A 23-12-1993	AU AU CA CN CZ EP EP FI HU JP MX NO NZ US	675950 B 4326093 A 2138392 A 1089264 A 9403194 A 0574992 A 0646114 A 945907 A 72311 A 7507782 T 9303574 A 944888 A 253135 A 5578630 A	27-02-1997 04-01-1994 23-12-1993 13-07-1994 18-10-1995 22-12-1993 05-04-1995 15-12-1994 29-04-1996 31-08-1995 31-01-1994 16-02-1995 29-01-1997 26-11-1996
WO 9210482	A 25-06-1992	DE AU AU CA CN CS EP FI FI IL JP NO PT US	4039559 A 660296 B 9045491 A 2097824 A 1064863 A 9103696 A 0550697 A 932572 A 970167 A 100274 A 6503818 T 304428 B 99714 A 5344834 A	11-06-1992 22-06-1995 08-07-1992 08-06-1992 30-09-1992 17-06-1992 14-07-1993 04-06-1993 15-01-1997 04-08-1996 28-04-1994 14-12-1998 30-10-1992 06-09-1994
EP 0310542	A 05-04-1989	DE AT AT AU AU CA CA DE	3733478 A 83149 T 106730 T 2332188 A 2332288 A 1330039 A 1329126 A 3850026 D	13-04-1989 15-12-1992 15-06-1994 20-04-1989 08-06-1989 07-06-1994 03-05-1994 06-07-1995

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nr. das Aktenzeichen

PCT/EP 99/01374

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0310542 A			
	DE	3876582 A	21-01-1993
	DK	550088 A	02-04-1989
	DK	550188 A	02-04-1989
	EP	0310541 A	05-04-1989
	ES	2053795 T	01-08-1994
	ES	2055745 T	01-09-1994
	GR	3007225 T	30-07-1993
	IE	65165 B	04-10-1995
	IE	66335 B	27-12-1995
	JP	1106823 A	24-04-1989
	JP	2620333 B	11-06-1997
	JP	1106822 A	24-04-1989
	JP	2656958 B	24-09-1997
	PH	26774 A	28-09-1992
	US	5733902 A	31-03-1998
	US	4888331 A	19-12-1989